 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.06.08 J South Med Univ, 2016, 36(6): 780-784

临床研究

直径≤5 cm与直径>5 cm的胰腺实性假乳头状瘤的临床病理特点及预后比较

徐明月,史宪杰,何 蕾,芦 芳,陈明易,王宏光,卢实春
解放军总医院肝胆外科,北京 100853

摘要:目的 比较直径≤5 cm与直径>5 cm的胰腺实性假乳头状瘤的临床病理特点、治疗及预后。**方法** 收集2006年8月~2014年12月148例经手术病理证实为胰腺实性假乳头状瘤的临床资料,分析直径≤5 cm与直径>5 cm患者的临床特征、实验室检查、影像学特征、治疗方式及预后。**结果** 性别、年龄在两组患者中差异具有统计学意义,直径>5 cm患者中女性更为多见(61/8 *vs* 56/23,P=0.009),发病年龄更年轻(28.3±12.3岁 *vs* 33.0±11.4岁,P=0.016)。直径≤5 cm的肿瘤影像学多表现为均一的囊性或实性肿物,而肿瘤>5 cm的肿瘤多表现为囊实性肿物,差异有统计学意义(P<0.001)。合并恶性生物学行为的胰腺实性假乳头状瘤在两组中差异无统计学意义(P=0.288)。直径≤5 cm患者5年无瘤生存率100%,直径>5 cm的患者1、3、5年无瘤生存率分别为98.6%,94.9%和89.3%,差异具有统计学意义(P=0.030),但总体生存率二组无统计学差异(P=0.148)。**结论** 直径不同的胰腺实性假乳头状瘤具有不同的临床特点,直径>5 cm的患者术后更易复发或转移,即使手术切除后,仍需密切随访。
关键词:胰腺实性假乳头状瘤;恶性;预后;生存

Clinicopathological characteristics and prognosis of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: comparison between tumors ≤5 cm and larger tumors

XU Mingyue, SHI Xianjie, HE Lei, LU Fang, CHEN Mingyi, WANG Hongguang, LU Shichun
Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To compare the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with small (≤5 cm) solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas (SPN) and those with large (>5 cm) SPNs. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical characteristics, laboratory findings, radiological features, treatment and prognosis of 148 patients with histologically confirmed SPN between August, 2006 and December, 2014 and compared the data between patients with small SPNs (≤5 cm) and those with large SPNs (>5 cm). **Results** In the large SPN group, the female-to-male ratio was significantly higher than that in small SPN group (61/8 *vs* 56/23, P=0.009) and the patients were significantly younger in large SPN group (28.3±12.3 *vs* 33.0±11.4 years, P=0.016). Small SPNs (≤5 cm) typically presented as inhomogeneous solid or cystic tumors, while large SPNs (>5 cm) often appeared as homogeneous solid and cystic tumors, but they did not show any significant difference in aggressive behaviors (P=0.288). The 5-year disease-free survival of patients with small SPNs was 100%, and the 1-, 3-, and 5-year disease-free survival of patients with large SPNs was 98.6%, 94.9%, and 89.3%, respectively (P=0.030), showing no significant differences in the overall survival between the two groups. **Conclusion** Small SPNs and large SPNs have different clinical characteristics. Even with complete resection, tumors larger than 5 cm are more likely to have tumor recurrence and metastasis, and close follow-up is recommended for these patients.
Key words: solid pseudopapillary neoplasm; malignant; prognosis; survival

胰腺实性假乳头状瘤(Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPN)是一种少见的胰腺囊性肿瘤,约占胰腺原发性囊性肿瘤的5%左右,好发于年轻女性,在年龄<40岁的胰腺肿瘤患者中,SPN约占30%左右[1]。近年来,随着影像学技术的进步,该病的检出率越来越高。SPN为一种低度恶性肿瘤,部分研究认为肿瘤直径与肿瘤的生物学行为密切的相关[2-3],肿瘤直径越大,其恶性程度越高[4-5],研究表明,直径>5 cm是恶性SPN的重要危险因素[3, 5],但目前相关研究较少,且多集中在影像学方面的差异,直径对SPN生物学行为及预后的研究仍较少,本研究对直径≤5 cm与直径>5 cm SPN进行比较,分析不同直径的SPN一般资料及预后差异,旨在加强对本病的认识。

收稿日期:2016-01-19
基金项目:军队医学科技十二五课题(CWS11J096)
作者简介:徐明月,在读博士研究生,E-mail: xumingyue19860711@126.com
通信作者:史宪杰,博士,教授,博士研究生导师,E-mail: shixianjie301@126.com

1 对象和方法

1.1 资料

收集解放军总医院2006年8月~2014年12月经术

后病理证实为胰腺实性假乳头状瘤患者的临床资料，回顾性分析患者的一般资料、实验室检查、影像学表现、肿瘤大小、位置、病理学特征、手术方式及预后。排除标准为：(1)合并其他恶性疾病的SPN患者；(2)术前即出现其他部位转移无法切除的SPN患者；(3)胰腺原发肿瘤未完整切除的SPN患者。参考Kang[3, 5]等研究结果，以直径5 cm为截点对SPN进行分层。恶性SPN的诊断标准参照2000年及2010年[1]WHO胰腺肿瘤分类标准，如SPN合并以下情况则定义为恶性：周围神经侵犯、血管侵犯、胰周组织侵犯，肿瘤复发或转移的诊断标准为再次手术病理证实或经影像学证实。

1.2 随访

所有患者术后1月常规复查，如病理未见恶性病理学特征，则每年随访1次，随访3年后如无肿瘤复发或转移，则改为不定期随访。如病理为恶性SPN则至少0.5年随访1次，随访3年后如无复发或转移则改为每年随访1次，随访5年后改为不定期随访。随访内容包括胰腺功能检查、肿瘤标记物及腹部超声或CT检查。随访方式包括门诊或电话随访，患者未复诊或因联系方式变更无法获知患者当前健康状态则定义为失访。随访始点为患者手术时间，终点为死亡时间或2015年6月。

1.3 统计学方法

采用SPSS统计软件19.0版本对数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差表示，组间比较采用t检验或秩和检验。计数资料的比较采用χ^2检验或Fisher精确概率法。以kaplan-Meier法计算患者总生存率，并行log rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2006年8月~2014年12月经病理证实为胰腺实性假乳头状瘤并可获得完整病例资料的148例患者纳入研究，经影像学及术后病理证实，直径≤5 cm 79例，直径>5 cm 69例。直径≤5 cm组，女性56例，男性23例，平均年龄33.0岁；直径>5 cm组，女性61例，男性8例，平均年龄28.3岁。50.7%(75/148)的患者无明显不适，仅为查体或因其他原因意外发现胰腺占位，73例临床症状明显者中腹胀、腹部不适27例，腹痛25例，无意中扪及腹部肿块11例，腰背部疼痛6例，突发性低血糖伴心悸、出汗、意识障碍2例，血便1例，黄疸1例。

通过对两组患者的一般资料比较，性别、年龄差异具有统计学意义(P=0.009，P=0.016)，直径>5 cm的患者中女性更为多见(61/8 *vs* 56/23，P=0.009)，发病年龄更为年轻(28.3±12.3岁 *vs* 33.0±11.4岁，P=0.016，表1)。

2.2 辅助检查

实验室检查仅6例患者出现轻度淀粉酶升高，3例出现胆红素升高，其余患者实验室检查正常。肿瘤标记物CA19-9升高5例，其中直径≤5 cm 2例，直径>5 cm 3例，差异无统计学意义(P=0.064)。11例患者合并CA-125、CA-724、CA153升高，其中仅1例同时合并CA-199升高。

SPN典型影像学表现为胰腺内包膜完整的囊实性占位，肿瘤可位于胰腺的任何部位，部分肿瘤可见钙化，增强扫描时囊壁或囊内实性部分可见增强，但强度弱于周围正常胰腺组织(图1A、B)。根据术前影像学检查，直径<5 cm组肿瘤位于胰腺头颈部(包括勾突部)45例，胰腺体尾部34例，直径>5 cm组肿瘤位于胰腺头颈部37例，胰腺体尾32例。3例直径>5 cm的患者同时合并肝转移灶。影像学特征方面，肿瘤的囊内构成在两组中差异具有统计学意义(P<0.001)，直径≤5 cm的肿瘤更易表现为均一的囊性或实性肿物(图1C、D)，而肿瘤>5 cm的患者中，肿瘤更易表现为囊实性肿物，两组患者在肿瘤部位、合并钙化、远端胰管或胆管扩张方面差异无统计学意义(表1)。

2.3 治疗方式及预后

所有患者均行手术治疗，根据肿瘤大小、肿瘤与主胰管的关系及肿瘤所在部位不同选择合适的手术方式。直径≤5 cm的患者手术方式包括肿瘤局部切除13例，胰十二指肠切除术21例，胰腺中段切除12例，胰体尾切除术23例，联合脾脏切除的胰体尾切除术10例；其中微创手术(腹腔镜或机器人辅助)19例，常规手术60例。直径>5 cm的患者中行肿瘤局部切除11例，胰十二指肠切除术23例(1例合并门静脉部分切除修补术，1例合并肝转移瘤切除术)，胰腺中段切除4例，胰体尾切除术21例(1例合并部分横结肠切除术)，联合脾脏切除的胰体尾切除术10例(1例合并肝转移瘤切除，1例合并肝转移瘤射频消融术)；其中微创手术10例，常规手术59例。两组患者在手术方式及手术类型方面差异无统计学意义(P=0.902，P=0.144，表1)。

根据术后病理，肿瘤均得到完整性切除，切缘均为阴性。直径≤5 cm中恶性SPN 19例，直径>5 cm中恶性SPN 22例，直径>5 cm中恶性SPN明显高于直径≤5 cm (22/69 *vs* 19/79)，但差异无统计学意义(P=0.288)。恶性生物学行为方面，仅周围血管侵犯差异具有统计学意义(P=0.045)，直径≤5 cm中未出现周围血管侵犯，而直径>5 cm中5例出现周围血管侵犯(表1)。

围手术期无患者死亡。4例术后出现复发或转移，其中3例合并肝转移，均为直径>5 cm的患者，术后复发时间4个月~42个月不等，2例复发或转移患者再次行手术治疗，其余患者行介入或化疗。1例患者行胰体尾SPN切除术，术后7年在胰腺头部再次出现胰腺占位，经术后病理证实为SPN，本例患者术后无瘤时间大于5年，统计时按新发肿瘤处理。116例患者获得随访，随访时间6~107月不等，平均随访时间32.6月，至随访结束，

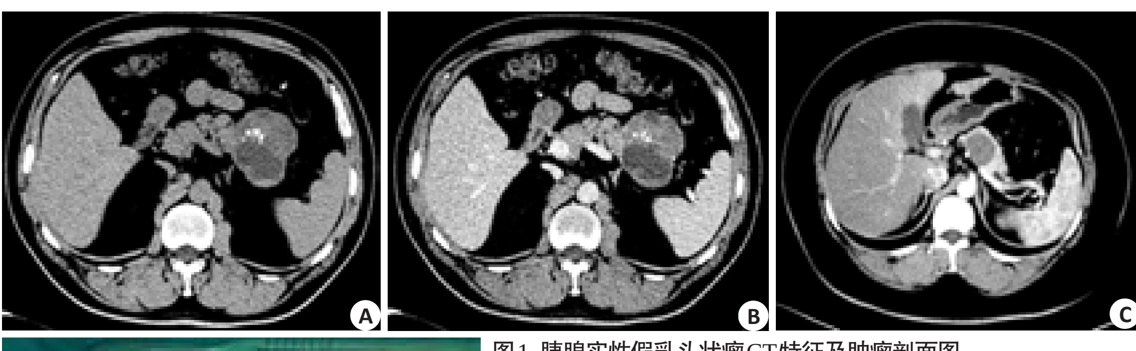


图1 胰腺实性假乳头状瘤CT特征及肿瘤剖面图

Fig.1 Computed tomographic and macroscopic findings of SPN. *A*: Unenhanced computed tomography (CT) scan showing a 6 cm x5 cm x5 cm SPN in the body and tail of the pancreas, calcification is seen in the periphery; *B*: Dynamic contrast-enhanced CT reveals heterogeneous enhancement of the solid lesions, but cystic lesions did not show enhancement; *C*: Dynamic contrast-enhanced CT reveals homogeneous solid mass measuring 4 cm×4 cm×3 cm in the body of the pancreas (CT value of tumor is 43.2, and CT value of gallbladder is 26.3); *D*: Gross tumor appearance after distal pancreatectomy, showing homogeneous grey tumor in pancreatic parenchyma.

共有2例患者死亡,肿瘤直径均>5 cm,1例为25岁女性患者,术后病理示肿瘤侵犯结肠肝曲肌层,术后21个月死于多发转移,1例为42岁女性患者,术后病理示肿瘤侵犯十二指肠壁全层,术后15个月出现肝内多发转移,行介入治疗及化疗,术后45个月出现多发骨转移,术后46个月死于多器官脏器衰竭。SPN患者总体的1、3、5年无瘤生存率分别为99.3%,97.7%和94.9%,直径≤5 cm患者5年无瘤生存率100%,直径>5 cm的患者1、3、5年无瘤生存率分别为98.6%,94.9%和89.3%,差异具有统计学意义(P=0.030,图2A)。SPN患者总体的1、3、5年生存率为100%,99.1%和95.2%,直径≤5 cm的患者5年总体生存率为100%,直径>5 cm的患者总体的1、3、5年生存率为100%,97.9%和90.9%,差异无统计学意义(P=0.148,图2B)。

3 讨论

近年来,随着对SPN研究增多,对SPN的认识也越来越深。SPN发病具有明显的性别差异,女性多发,提示SPN为性激素依赖性肿瘤,但尚无研究证实性激素对SPN的影响机制[6-7]。越来越多的研究证实,肿瘤直径与肿瘤生物学行为及预后密切相关,肿瘤直径越大,越易出现侵袭性或恶性生物学行为,多项研究示恶性SPN直径常>5 cm[4-5],Kang等[4]多中心大样本的研究证实,直径>8 cm是SPN切除后复发或转移的独立危险因素。但目前对于不同直径对SPN的影响研究较少,本研究将肿瘤直径以5 cm进行分层,旨在加深对SPN的认识,为临床诊治提供进一步参考。

性别、肿瘤直径可能与肿瘤的影像学特征密切相关[6, 8-10]。Baek等[8]对直径≤3 cm与直径>3 cm的SPN进行比较,结果发现:直径>3 cm的SPN影像学表现多为囊实性肿物,而直径≤3 cm的SPN多为实性肿物。Park等[10]对男性与女性SPN进行比较,结果发现,男性患者的肿瘤直径明显大于女性,且影像学表现更易为实性肿物。本研究中,直径>5 cm的患者中,女性患者更为多见,更易表现为典型的囊实性肿物,性激素可能与肿瘤的囊性变密切相关,上述因素的共同作为导致不同直径的SPN出现影像学的差异。目前对于SPN的诊断多根据术前影像学检查,术前细针活检虽具有较高的准确性[11-12],但对于术后胰瘘、出血、针道转移的顾虑,不推荐为常规术前诊断手段。女性患者更易出现典型的囊实性SPN表现,因此女性患者根据影像学表现多能得出正确诊断,而男性患者鉴别较为困难,常需与胰腺癌或胰腺神经内分泌肿瘤相鉴别。

2000年WHO对将SPN分为两类:交界性(癌前病变)肿瘤和胰腺实性假乳头状癌(solid pseudopapillary carcinoma of pancreas, SPC),如SPN出现以下情况:周围神经侵犯、血管侵犯、胰周组织侵犯,则定义为SPC。在2010年最新的分类中,将所有的胰腺实性假乳头状瘤均认为低度恶性肿瘤[1],尽管将所有SPN均定义为恶性肿瘤,但SPN的生物学行为及预后明显区别于胰腺其他恶性肿瘤,特别是常见的胰腺导管腺癌、胰腺黏液性肿瘤,且完整切除肿瘤后,术后无需放疗或化疗,因此,部分学者认为,将本类疾病按恶性肿瘤对待,有可能导致过度治疗[13]。SPN的预后极好,文献中报道其5年生存率可高达98.3%[5, 14],但仍有少数肿瘤恶性程度较高,术后肿瘤复发或转移甚至死亡[15-16]。目前对于合并高危因素或恶性行为的SPN的定义仍存在争议,目前较为公认的仍为WHO对于恶性SPN的诊断标准,因其更为符合一

表1 直径不同SPN患者临床病理资料比较

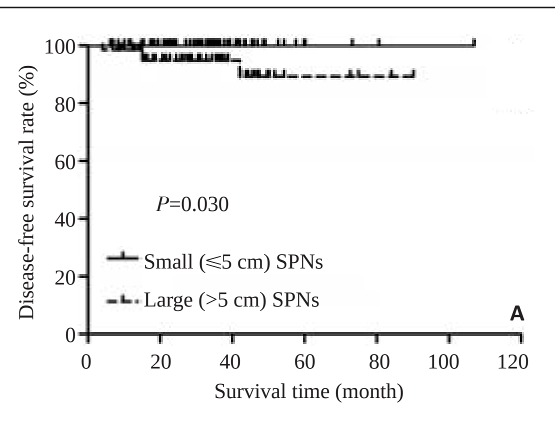
Tab.1 Comparison of clinical characteristics SPN patients with different tumor size

Feature	Small (≤5 cm) SPNs	Large (>5 cm) SPNs	*P*
Gender			0.009
Male	23	8	
Female	56	61	
Mean age (year)	33.0	28.3	0.016
Symptoms			0.191
Yes	35	38	
No	44	31	
CA19-9			0.664
Elevated	77	66	
Normal	2	3	
Tumor location			
Head and neck	45	37	0.684
Body and tail	34	32	
Imaging features			
Mixed solid and cystic (present/absent)	34/45	60/9	<0.001
Calcification (present/absent)	59/20	44/25	0.150
Pancreatic duct dilatation (present/absent)	75/4	59/10	0.051
Radiographic appearance			0.902
Enucleation	13	11	
Radical resection	66	59	
Surgical type			0.144
Minimal invasive surgery	19	10	
Traditional surgery	60	59	
Malignant SPN			0.288
Yes	19	22	
No	60	47	
Aggressive behavior			
Perineural (yes/no)	76/3	65/4	0.705
Angioinvasion (yes/no)	65/14	53/16	0.045
Surrounding tissue infiltration (yes/no)	79/0	65/4	0.409
Postoperative recurrence or metastasis			0.045
Yes	0	4	
No	79	65	

SPN: Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas,

般恶性肿瘤的生物学特征，此后学者对恶性诊断标准进一步补充，如：肿瘤转移或复发、明显的细胞异型性、包膜侵犯、肿瘤侵袭性生长、细胞增殖指数等。我们的研究中仍采用WHO的定义标准，并对其进一步完善，结果发现直径≤5 cm的SPN其预后优于直径>5 cm的SPN，特别是在无瘤生存方面，肿瘤直径越大，其术后复发或转移的风险越大。对恶性SPN诊断标准的定义有助于对影响患者预后的相关因素进行研究，合理给予早期干预，提高患者的预后[17]。

在我们的研究中，恶性SPN在两组中差异无统计学意义，但直径>5 cm患者更易出现转移或复发。8例出现远处转移的患者，其中6例为肝转移，术前3例合并远处转移的患者，均为肝转移，肝脏是远处转移的主要器官。血行转移可能是远处转移的重要机制，直径>5 cm组中血管侵犯明显高于直径≤5 cm组，差异具有统计学意义（*P*=0.045）。肝脏作为胰腺血流回流的第一站器官，如肿瘤出现血行播散，可通过肠系膜上静脉-门静脉血流方向转移至肝。文献中仍有无恶性生物学行为的SPN



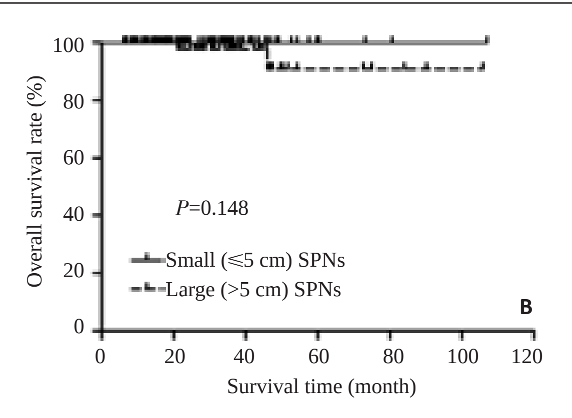


图2 直径≤5 cm与直径>5 cm SPN患者的生存曲线对比

Fig.2 Kaplan-Meier survival curves of small (≤5 cm) and large (>5 cm) SPNs. ***A***: Kaplan-Meier estimates of disease-free survival in SPNs with different tumor sizes; ***B***: Kaplan-Meier estimates of overall survival in SPNs with different tumor size.

术后出现转移甚至肿瘤破裂致肿瘤播散的报道[4, 18]，远处转移的发生机制可能更为复杂，尚待进一步研究。

手术切除是目前治疗SPN的主要方法，即使术前存在远处转移或术后出现转移或复发的患者，如能手术切除，仍可获得较好的疗效，这可能与肿瘤的恶性程度较低相关[2, 15, 19-20]。如肿瘤出现多发转移，则常提示预后较差，在我们的研究中，3例患者出现多发转移，至随访结束，除1例失访外，其余患者均死亡。本研究中，患者5年的总体生存率为95.2%，我们认为实际5年生存率低于此，因为本研究中，仅纳入可行手术切除的患者，因多发转移无法行手术切除的患者未纳入此，而此类病人预后多较差。

参考文献：

[1] Bosman FC, Hruban RH. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. Lyon: IARC, 2010: 230-79.

[2] Butte JM, Brennan MF, Gonen M, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes,and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(2): 350-7.

[3] Kang CM, Kim KS, Choi JS, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential[J]. Pancreas, 2006, 32 (3): 276-80.

[4] Kang CM, Choi SH, Kim SC, et al. Predicting recurrence of pancreatic solid pseudopapillary tumors after surgical resection: a multicenter analysis in Korea[J]. Ann Surg, 2014, 260(2): 348-55.

[5] Kim MJ, Choi DW, Choi SH, et al. Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy[J]. Br J Surg, 2014, 101(10): 1266-71.

[6] 胡曙东, 谌业荣, 王亚非, 等. 男性与女性胰腺实性假乳头状瘤的临床表现和多层螺旋计算机断层扫描特征比较[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(6): 396-9.

[7] 张云利. 胰腺实性假乳头状瘤诊治研究进展[J]. 中国肿瘤, 2008, 17 (3): 218-20.

[8] Baek JH, Lee JM, Kim SH, et al. Small (<or=3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT[J]. Radiology, 2010, 257(1): 97-106.

[9] Sur YK, Lee JH, Kim JK, et al. Comparison of Mr imaging features of solid pseudopapillary neoplasm of pancreas between male and female patients[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(11): 2065-70.

[10] Park MJ, Lee JH, Kim JK, et al. Multidetector CT imaging features of solid pseudopapillary tumours of the pancreas in male patients: distinctive imaging features with female patients[J]. Br J Radiol, 2014, 87(135): 20130513.

[11] Khashab MA, Kim K, Lennon AM, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? the incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms [J]. Pancreas, 2013, 42(4): 717-21.

[12] Okabe Y, Kaji R, Ishida Y, et al. The management of the pancreatic cystic neoplasm: the role of the EUS in Japan[Z], 2011: 39-42.

[13] 蒋 慧, 郑建明. 2010版. WHO胰腺肿瘤解读[J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15(2): 133-5.

[14] Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions [J]? Pancreas, 2014, 43(3): 331-7.

[15] Yu PF, Hu ZH, Wang XB, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A review of 553 cases in Chinese literature[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(10): 1209-14.

[16] Ji S, Xu J, Zhang B, et al. Management of a malignant case of solid pseudopapillary tumor of pancreas: a case report and literature review[J]. Pancreas, 2012, 41(8): 1336-40.

[17] Zhang H, Wang W, Yu S, et al. The prognosis and clinical characteristics of advanced(malignant)solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas[Z], 2015.

[18] Huang SC, Wu TH, Chen CC, et al. Spontaneous rupture of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas during pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(2, 2): 486-8.

[19] Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature [J]. J Am Coll Surg, 2005, 200(6): 965-72.

[20] 王效谦, 朱 峰, 陈 冬, 等. 保留钩突部胰腺次全切除联合脾切除术治疗胰腺实性假乳头状瘤一例[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(4): 304-5.

（编辑：经 媛）